

• 综述 •

微小 RNA 在心肌梗死再生修复中的研究进展

王宁¹ 文平¹ 刘辉²

[摘要] 微小 RNA(micro RNAs, miRs)是一类具有调控功能的内源性非编码 RNA。心肌梗死是导致心脏重构和慢性心力衰竭的常见心血管事件,诸多 miRs 被发现心肌梗死的病理生理机制中发挥重要作用,而心肌梗死后的心脏再生亦受到 miRs 调控。miRs 参与调控心脏干、祖细胞对心肌的保护效应,并可诱导成纤维细胞向心肌细胞的重编程。此外,miRs 可调节缺血后的血管生成,并参与不同细胞之间的细胞通讯。本文总结了 miRs 在上述研究中的最新进展,并讨论了 miRs 应用于心肌梗死再生修复中的前景和局限性。

[关键词] 微小 RNA;心肌梗死;再生;血管生成

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.08.002

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Research progress of microRNAs in the regeneration and repair after myocardial infarction

WANG Ning¹ WEN Ping¹ LIU Hui²

(¹Department of Cardiovascular Surgery, Dalian Children's Hospital, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116012, China; ²Department of Cardiovascular Surgery, The Fourth People's Hospital, Linfen, Shanxi, 041000, China)

Corresponding author: LIU Hui, E-mail: sdcocowangning@163.com

Summary MicroRNAs (miRs) are small noncoding RNAs that regulate gene expression. Myocardial infarction is a common cardiovascular event that results in cardiac remodeling and subsequent chronic heart failure. Several miRs have been reported to regulate important pathophysiological processes that lead to the consequences of myocardial infarction. Cardiac regeneration can also be regulated by miRs that interfere with cardioprotective effects mediated by stem or progenitor cells. miRs can also be used for direct reprogramming of cardiac fibroblasts into cardiomyocytes. Besides, miRs can regulate postischemic angiogenesis and be transported via communication between cells of various types. In this review, we focus on the current understanding of the roles of miRs in these processes and particularly discuss the therapeutic potential and limitations of miRs in rendering cardiac regeneration and repair after myocardial infarction.

Key words microRNA; myocardial infarction; regeneration; angiogenesis

微小 RNAs(microRNAs, miRs)于 1990 年被首次发现。研究表明,miRs 几乎参与各器官系统的病理生理过程,其在心血管系统中的作用尤为引人关注^[1-2]。心脏由多种不同类型的细胞构成,因此,一些非心脏特异性的 miRs 也有可能心脏中表达。另一方面,许多在心肌细胞内表达的 miRs 亦广泛存在于其他类型的细胞中。不仅如此,有些原先被认为心脏特异性的 miRs,如 miR-1 和 miR-133,后来被发现同样存在于肌肉组织和血管组织^[3-4]。尽管如此,这些 miRs 依然是调控心脏缺血缺氧应答等诸多病理生理过程的关键分子。心肌梗死(myocardial infarction, MI)是一种常见的心血管事件,其对心肌组织的损伤可进一步导致心力衰竭^[5]。因此,MI 后心肌再生修复具有重要的临

床意义。本文将重点讨论 miRs 在心脏干、祖细胞、血管生成和细胞通讯中扮演的角色及其在心脏再生修复中的意义。

1 干祖细胞

MI 动物模型和临床试验研究表明,来自成年心脏的祖细胞、骨髓细胞、脂肪细胞等不同类型细胞具有心脏保护效应^[6]。然而,由于植入细胞的归巢及存活能力较弱,且大多数成年祖细胞的心脏分化潜能有限,此种细胞疗法想要获得成功仍面临诸多挑战^[1]。值得注意的是,miRs 可调控上述过程,因而在心脏再生修复领域有着良好的应用前景^[7]。

1.1 干祖细胞相关性 miRs

miR-126 过表达能够促进间充质干细胞和骨髓源性促血管生成细胞的存活和迁移,从而提升植入细胞的心脏修复能力^[8]。此效应既可能由增强 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein ki-

¹大连市儿童医院心脏中心(辽宁大连,116012)

²临汾市第四人民医院心脏大血管外科(山西临汾,041000)

通信作者:刘辉, E-mail: sdcocowangning@163.com

nase B, Akt)信号通路后直接促进细胞存活导致,也可能是 miR-126 过表达细胞的旁分泌活性增强导致,抑或两方面因素同时存在^[9]。此外,miR-155 可保护心脏干细胞,其过表达可阻止离体心肌的坏死^[10]。miR-21、miR-24 和 miR-221 能联合应用以协同抑制 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)样蛋白 11(Bcl-2-like protein 11, Bim),从而有效提高心脏祖细胞的移植成功率^[11]。

miR-34a 对心脏和骨髓源性细胞均有不利影响。抑制 miR-34 能够干扰细胞周期和凋亡调节因子 Bcl-2,促进离体或在体细胞存活及其功能的改善^[12]。类似的,miR-15a 和 miR-16 可损害祖细胞,而抑制二者后能够提升下肢缺血模型的新生血管化水平^[13]。

1.2 miRs 介导的细胞重编程

miR-1 和 miR-499 具有较高的心脏表达水平,在心脏分化过程中扮演重要角色,其过表达能够增加多能干细胞向心肌谱系的转变^[14]。因此,我们可以考虑利用 miRs 实现由成纤维细胞到心肌细胞的重编程。在离体条件下,心脏富含的 miR-1、miR-133、miR-208 和 miR-499 过表达可联合抑制 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)通路,进而增加成纤维细胞内心脏基因的表达^[15]。不仅如此,miR-1 和 miR-133 可促进转录因子诱导的人成纤维细胞的心脏重编程^[16],增加在体心肌细胞样细胞的产生,并改善梗死后的心功能^[15]。联合应用多种转录因子作用对成纤维细胞重编程可减小梗死面积并拮抗心功能障碍^[17]。

2 血管生成

心肌组织本身具有较高的代谢水平,其功能性再生还要求心肌细胞有充足的血液供应,因此血管生成对于此过程意义重大。目前已有一些 miRs 被发现能够影响血管生成,但这当中的大多数尚未在心脏中研究过。

2.1 miR-17~92 基因簇

miR-17~92 基因簇能够调控 MI 后的血管生成和新生血管化^[18]。研究表明,miR-92a 可抑制内皮细胞的迁移和出芽^[19],其拮抗剂能够提升小鼠 MI 后的毛细血管密度并改善心功能^[20]。经锁核酸(locked nucleic acid, LNA)修饰的反义 miR-92a 能减轻猪的 MI 面积。虽然在缺血再灌注后 4~7 d 能够观察到毛细血管密度显著提升,但这种保护效应仅仅是血管再生程度的增加导致还是反义 miR-92a 的直接作用尚不得而知^[21]。miR-92a 可作用于整合素 $\alpha 5$,后者可阻止内皮细胞凋亡,并对血管成熟有重要作用^[20]。此外,miR-92a 能够抑制多种血管保护基因,包括 Krüppel 样因子 2(Krüppel-like factor 2, KLF2)和沉默交配型信息调节因子 2 同源蛋白 1(silent mating type information regulation 2

homolog 1, SIRT1)^[22]。

Yin 等报道,miR-17-3p 可通过下调血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2/Flk-1)的表达以抑制血管生成^[23]。miR-19b-1 可作用于成纤维细胞生长因子受体 2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2),通过调控细胞周期蛋白 D1 的表达阻断细胞周期由 S 期向 G2/M 期过渡,从而抑制血管生成^[24]。然而,miR-106b~25 基因簇旁系同源物的缺失可抑制酸酶-张力蛋白同系物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的表达从而抑制下肢缺血后的新生血管化,提示 miR-17~92a 基因簇的部分成员可能具有促血管生成的效应^[25]。

miR-24 拮抗剂或腺病毒介导的 miR-24 诱饵均可抑制内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、内皮转录因子 GATA-2 和丝/苏氨酸蛋白激酶 PAK4,从而改善小鼠 MI 后的恢复^[27]。此外,miR-24 可作用于 N-乙酰基转移酶-1(N-deacetylase/N-sulfotransferase-1, NDST1),降低硫酸乙酰肝素对具有血管生成活性的血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)的亲和力,从而抑制血管生成^[28]。

Icli 等研究发现 miR-26a 可在 MI 后表达升高并抑制血管生成,其在斑马鱼体内的过表达能抑制尾静脉丛的形成^[29]。经 LNA 修饰的反义 miR-26a 能够抑制信号转导分子 1(mothers against decapentaplegic homolog 1, SMAD1),导致 DNA 结合抑制因子 1 表达降低,而细胞周期抑制因子 p21 和 p27 表达升高,进而抑制骨形态发生蛋白/SMAD1 信号通路,从而显著诱导血管生成,减小心肌梗死面积并改善心功能^[29]。

2.2 miR-15

miR-15 家族能作用于一系列促血管生成的内皮存活因子,如 VEGFA、成纤维细胞生长因子 2 和 RAC- γ 丝/苏氨酸蛋白激酶(RAC- γ serine/threonine protein kinase, Akt-3),从而抑制血管生成^[13]。Zheng 等报道,KLF4 可显著上调内皮细胞和血管平滑肌细胞内 miR-15a 的表达,进而阻断细胞周期的进展,抑制血管生成^[26]。基于上述对心肌细胞的有害作用,抑制 miR-15 有望成为改善缺血后康复和预防缺血后心力衰竭的重要策略。

2.3 miR-210

miR-210 对心肌细胞和血管系统具有保护作用。miR-210 在缺氧和 MI 后表达增高,其在离体的过表达可以减少细胞死亡,促进血管生成并改善 MI 后的心功能^[11]。miR-210 的作用靶点包括抗血管生成的受体酪氨酸激酶 ephrin-A3 和促凋亡的酪氨酸蛋白磷酸酯酶非受体 1 型(tyrosine-protein

phosphatase non-receptor type 1, PTPN1)^[11]。此外,miR-210 还可抑制亚铁螯合酶,从而降低心肌细胞内的亚铁血红素^[30]。

3 细胞通讯

miRs 可通过多种载体和通路实现在不同细胞之间的传输。能够运输 miRs 的载体包括细胞外囊泡(外泌小体、脱落泡、凋亡小体)和蛋白复合体^[31-32],在心血管系统中,miRs 还通过缝隙连接在心肌细胞和心脏干细胞之间运输^[33],具有抗粥样硬化作用的 miRs 能通过细胞外囊泡和蛋白复合体从内皮细胞转移到平滑肌细胞,从而调控后者的收缩表型^[34]。这些富含 miRs 运输载体可促进心脏干祖细胞和血管生成的活性,在 MI 后的再生修复中扮演重要角色。

CD34⁺细胞可释放富含促血管生成的 miR-126 外泌小体,并提升缺血后的新生血管化水平^[35]。Barile 等发现,心脏祖细胞可通过分泌携带 miR-210 的细胞外囊泡抑制成熟心肌细胞的凋亡^[36]。用富含 miR-126 和 miR-210 的内皮源性外泌小体处理 MI 小鼠的心脏祖细胞联合可促进后者的存活,并改善心功能^[37]。部分囊泡还携带 miR-132,后者可通过抑制内皮细胞的 Ras p21 蛋白活化子(RAS p21 protein activator, RASA)从而诱导血管生成^[38]。上述机制均参与 MI 后的心脏再生和心功能恢复^[36]。

研究表明,从细胞上清液中分离的外泌小体可抑制心肌细胞凋亡,促进其增殖并增强血管生成,该效应与 miR-146a 的转运有一定联系。移植心脏球样细胞到损伤的小鼠心脏后注射外泌小体或 miR-146 能发挥再生保护效应,提示心脏干细胞疗法的疗效至少部分由外泌小体介导的 miR-146a 转运贡献^[39]。另一方面,miR-146 的抗炎和内皮保护特性可能也有助于心脏球样细胞源性外泌小体发挥其保护作用^[39]。然而,心脏祖细胞源性外泌小体的保护效应由 miR-451 等其他 miRs 介导^[40]。外泌小体的保护机制是否和不同的实验条件有关,或者此保护效应是否还有其他因子的参与尚未明确。

值得关注的是,心肌细胞以外的其他细胞也可分泌心脏保护性 miRs。祖周细胞不仅分泌 VEGF-A、血管生成素-1 和趋化因子等促血管生成因子,还能释放促血管生成的 miR-132^[38]。转录因子 GATA-4 过表达的间充质干细胞可释放包含 miR-221 的微泡,从而减轻离体心肌细胞的死亡^[41]。心脏成纤维细胞亦能够通过 miR-21-3p 的转运调控心肌肥大^[42]。这些内源性运输途径可作为运输细胞特异性治疗性 miRs 的方式,从而刺激心脏组织的再生。

4 结语

目前应用 miRs 实现 MI 后心脏再生修复的研

究虽已取得一定进展,但仍存在局限性。例如,抑制 miR-24 虽可促进血管生成,但其后出现的促心肌细胞凋亡作用却损害了对 MI 的保护作用^[27]。系统给药是目前研究 miRs 的主要手段,在投入临床应用之前须实现细胞特异性的靶向表达才能真正发挥 miRs 对 MI 再生修复的保护效应。利用包含 miRs 的内源性运输载体介导的细胞通讯可作为 miRs 实现细胞特异性治疗性的新策略。

总之,大量研究表明 miRs 在 MI 后病理生理过程的调控中扮演重要角色。miRs 疗法在 MI 处理的常规手段之外提供了新的途径,诸多 miRs 有望成为实现 MI 后心脏再生修复的治疗靶点。miRs 的抑制或表达可促进 MI 后的血管生成,调控心脏干祖细胞的活性和实现成纤维细胞的心脏重编程。因此,进一步确定和 MI 相关的 miRs 对于 MI 后心脏再生修复的研究具有重要意义。

参考文献

- [1] SANTANA E T, FELICIANO R D, SERRA A J, et al. Comparative mRNA and MicroRNA profiling during acute myocardial infarction induced by coronary occlusion and ablation radio-frequency currents [J]. *Front Physiol*, 2016, 7:565-566.
- [2] 刘肖肖,杨承健,韩志君. MicroRNA 与心肌梗死的心脏病理特征研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2015,31(9):928-931.
- [3] UCHIDA S, DIMMELER S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2015, 116: 737-750.
- [4] THUM T, CONDORELLI G. Long Noncoding RNAs and MicroRNAs in cardiovascular pathophysiology[J]. *Circ Res*, 2015, 116:751-762.
- [5] TANG G, PENG L, QIAN G, et al. WITHDRAWN: Resveratrol increases microRNA-130a expression to promote angiogenesis and improve heart functions in mice after myocardial infarction[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 32: 333-335.
- [6] 龙秀环,徐新,张社兵,等. MicroRNA-432 与 TGF-β1 在风湿性心脏病合并心房颤动患者中的表达[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(6):633-636.
- [7] GAMA-CARVALHO M, ANDRADE J, BRAS-RO-SARIO L. Regulation of cardiac cell fate by microRNAs: implications for heart regeneration[J]. *Cells*, 2014, 3:996-1026.
- [8] JANSEN F, YANG X, HOELSCHER M, et al. Endothelial microparticle-mediated transfer of MicroRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles [J]. *Circulation*, 2013, 128: 2026-2038.
- [9] KLOOS W, VOGEL B, BLESSING E. MiRNAs in peripheral artery disease-something gripping this way comes[J]. *Vasa*, 2014, 43:163-170.

- [10] CHIARELLA-REDFERN H H, RAYNER K J, SU-URONEN E J. Spatio-temporal expression patterns of microRNAs in remodelling and repair of the infarcted heart[J]. *Histol Histopathol*, 2015, 30:141—149.
- [11] 阮志敏,武力勇,朱国富,等. microRNA-21 与冠心病的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(1): 50—53.
- [12] XU Q, SEEGER F H, CASTILLO J, et al. MicroRNA-34a contributes to the impaired function of bone marrow-derived mononuclear cells from patients with cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59:2107—2117.
- [13] SPINETTI G, FORTUNATO O, CAPORALI A, et al. MicroRNA-15a and microRNA-16 impair human circulating proangiogenic cell functions and are increased in the proangiogenic cells and serum of patients with critical limb ischemia[J]. *Circ Res*, 2013, 112:335—346.
- [14] 王倩,马俊芬,蒋知云,等. microRNA-499 对急性心肌梗死诊断价值的 Meta 分析[J]. *临床心血管杂志*, 2017, 33(5): 423—426.
- [15] JAYAWARDENA T M, EGEMNAZAROV B, FINCH E A, et al. MicroRNA-mediated in vitro and in vivo direct reprogramming of cardiac fibroblasts to cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2012, 110: 1465—1473.
- [16] NAM Y J, SONG K, LUO X, et al. Reprogramming of human fibroblasts toward a cardiac fate[J]. *Proc Natl Acad Sci U S America*, 2013, 110:5588—5593.
- [17] QIAN L, HUANG Y, SPENCER C I, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes[J]. *Nature*, 2012, 485:593—598.
- [18] 李韶南,刘震,陈平安,等. 循环 microRNA-21 及可溶性 CD40L 与不稳定斑块的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(12): 1283—1286.
- [19] DANIEL J M, PENZKOFER D, TESKE R, et al. Inhibition of miR-92a improves re-endothelialization and prevents neointima formation following vascular injury[J]. *Cardiovascular Research*, 2014, 103:564—572.
- [20] KANG H J, KANG W S, HONG M H, et al. Involvement of miR-34c in high glucose-insulted mesenchymal stem cells leads to inefficient therapeutic effect on myocardial infarction[J]. *Cell Signal*, 2015, 27: 2241—2251.
- [21] HINKEL R, PENZKOFER D, ZUHLKE S, et al. Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model[J]. *Circulation*, 2013, 128:1066—1075.
- [22] GUO Y, LUO F, LIU Q, et al. Regulatory non-coding RNAs in acute myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 35:360—372.
- [23] YIN R, WANG R, GUO L, et al. MiR-17-3p inhibits angiogenesis by downregulating flk-1 in the cell growth signal pathway[J]. *J Vasc Res*, 2013, 50:157—166.
- [24] YIN R, BAO W, XING Y, et al. MiR-19b-1 inhibits angiogenesis by blocking cell cycle progression of endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417:771—776.
- [25] SEMO J, SHARIR R, AFEK A, et al. The 106b approximately 25 microRNA cluster is essential for neovascularization after hindlimb ischaemia in mice[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35:3212—3223.
- [26] ZHENG X, LI A, ZHAO L, et al. Key role of microRNA-15a in the KLF4 suppressions of proliferation and angiogenesis in endothelial and vascular smooth muscle cells[J]. *Bioch Biophys Res Commun*, 2013, 437:625—631.
- [27] MELONI M, MARCHETTI M, GARNER K, et al. Local inhibition of microRNA-24 improves reparative angiogenesis and left ventricle remodeling and function in mice with myocardial infarction[J]. *Mol Ther*, 2013, 21:1390—1402.
- [28] KASZA Z, FREDLUND FUCHS P, TAMM C, et al. MicroRNA-24 suppression of N-deacetylase/N-sulfotransferase-1 (NDST1) reduces endothelial cell responsiveness to vascular endothelial growth factor A (VEGFA) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288: 25956—25963.
- [29] ICLI B, WARA A K, MOSLEHI J, et al. MicroRNA-26a regulates pathological and physiological angiogenesis by targeting BMP/SMAD1 signaling[J]. *Circ Res*, 2013, 113:1231—1241.
- [30] QIAO A, KHECHADURI A, KANNAN MUTHARASAN R, et al. MicroRNA-210 decreases heme levels by targeting ferrochelatase in cardiomyocytes[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2:e000121.
- [31] WEN Z, HUANG W, FENG Y, et al. MicroRNA-377 regulates mesenchymal stem cell-induced angiogenesis in ischemic hearts by targeting VEGF [J]. *PLoS One*, 2014, 9:e104666.
- [32] VELICEASA D, BIYASHEV D, QIN G, et al. Therapeutic manipulation of angiogenesis with miR-27b[J]. *Vasc Cell*, 2015, 7:6—7.
- [33] LORENZEN J M, MARTINO F, THUM T. Detection and transport mechanisms of circulating microRNAs in neurological, cardiac and kidney diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20:3623—3628.
- [34] NAZARI-JAHANTIGH M, EGEA V, SCHOBBER A, et al. MicroRNA-specific regulatory mechanisms in atherosclerosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 36: 360—370.
- [35] MOCHARLA P, BRIAND S, GIANNOTTI G, et al. AngiomiR-126 expression and secretion from circulating CD34(+) and CD14(+) PBMCs: role for proangiogenic effects and alterations in type 2 diabetes[J]. *Blood*, 2013, 121:226—236.

不对称二甲基精氨酸与心血管相关
疾病发病机制的研究进展*郭紫轩¹ 刘运洪² 彭传梅¹ 王杨¹ 卫波¹ 高辉¹

【摘要】 心血管疾病已成为我国乃至全球面临的重大疾病之一。不对称二甲基精氨酸(ADMA)是内源性一氧化氮合酶(NOs)的抑制剂,竞争抑制一氧化氮(NO)的产生,诱发氧化应激反应,引起血管内皮功能不全,导致心血管疾病的发生发展。现已发现 ADMA 是心血管疾病新的独立预测因子及危险因素,本文对 ADMA 在心血管相关疾病的调控机制,以及其作为一种新的标志物在心血管相关疾病诊断中的研究进展进行综述。

【关键词】 不对称二甲基精氨酸;一氧化氮;心血管疾病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.08.003

【中图分类号】 R543 **【文献标志码】** A

Research progress between Asymmetric Dimethylarginine
and cardiovascular disease pathogenesisGUO Zixuan¹ LIU Yunhong² PENG Chuanmei¹WANG Yang¹ WEI Bo¹ GAO Hui¹

(¹Department of Clinical Laboratory, Yanan Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming, 650051, China; ²Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences)

Corresponding author: GAO Hui, E-mail: 13937920572@163.com

Summary Cardiovascular disease has become one of the major diseases that our country and even the whole world faces. Two asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous nitric oxide synthase (NOs) inhibitor, competitive inhibition of nitric oxide (NO) production induced oxidative stress caused by vascular endothelial dysfunction, leading to the development of cardiovascular disease. It has been found that ADMA is the independent predictor of cardiovascular disease risk and new factors, the regulation mechanism of ADMA in cardiovascular related diseases, as well as a new marker in the diagnosis of cardiovascular disease related research progress are reviewed in this article.

Key words Asymmetric Dimethylarginine; nitric oxide; cardiovascular disease

* 基金项目:云南省应用基础研究(昆医联和专项)(No:2015FB089);昆明医科大学
2017 年研究生创新基金(No:2017S150)

¹昆明医科大学附属延安医院检验科(昆明,650051)

²中国科学院深圳先进技术研究院

通信作者:高辉, E-mail: 459820005@qq.com

- [36] BARILE L, LIONETTI V, CERVIO E, et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2014, 103:530—541.
- [37] ONG S G, LEE W H, HUANG M, et al. Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease: role of exosomal microRNA transfer[J]. Circulation, 2014, 130:S60—69.
- [38] LIMA J JR, BATTY J A, SINCLAIR H, et al. MicroRNAs in ischemic heart disease: from pathophysiology to potential clinical applications[J]. Cardiol Rev, 2016, 39:390—400.
- [39] CHENG H S, SIVACHANDRAN N, LAU A, et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways[J]. EMBO Mol Med, 2013, 5:949—966.
- [40] CHEN L, WANG Y, PAN Y, et al. Cardiac progenitor-derived exosomes protect ischemic myocardium from acute ischemia/reperfusion injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 431:566—571.
- [41] YU B, GONG M, WANG Y, et al. Cardiomyocyte protection by GATA-4 gene engineered mesenchymal stem cells is partially mediated by translocation of miR-221 in microvesicles[J]. PloS One, 2013, 8: e73304.
- [42] BANG C, BATKAI S, DANGWAL S, et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy[J]. J Clin Invest, 2014, 124:2136—2146.

(收稿日期:2017-02-25)